

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 décembre 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/92259 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/08, A61K 31/55, A61P
25/00 // (C07D 471/08, 243:00, 221:00)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/01649

(22) Date de dépôt international : 29 mai 2001 (29.05.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/06977 31 mai 2000 (31.05.2000) FR

(71) Déposant : SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GALLI, Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucresson (FR). LECLERC, Odile [FR/FR]; 220, chemin des Vignes, F-91640 Briis sous Forges (FR). LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont (FR).

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

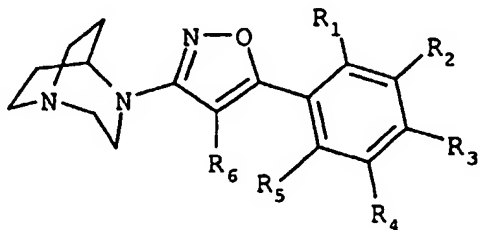
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-PHENYLISOXAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-PHENYLISOXAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



compounds.

(I)

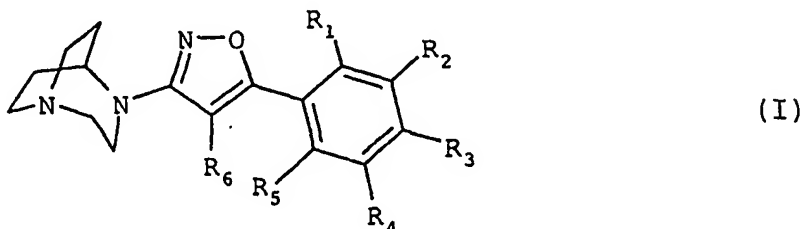
(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I) wherein: R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ represent each, independently of one another, a hydrogen or halogen atom or a nitro, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy or phenyl group, two of those substituents in adjacent positions capable of representing together a methylenedioxy group, and R₆ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₆)alkyl group. The invention also concerns the therapeutic use of said

WO 01/92259 A1

(57) Abrégé : Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou phényle, deux de ces substituants en positions adjacentes pouvant également représenter ensemble un groupe méthylènedioxy, et R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle. Application thérapeutique.

Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-phénylisoxazole,
leur préparation et leur application en thérapeutique.

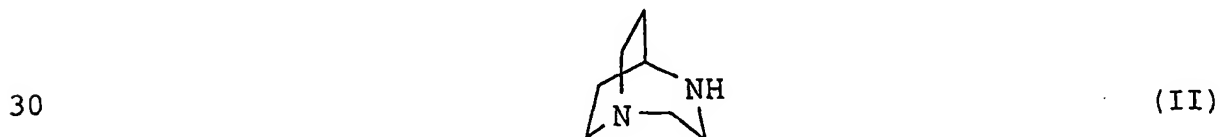
Les composés de la présente invention répondent à la formule
5 générale (I)



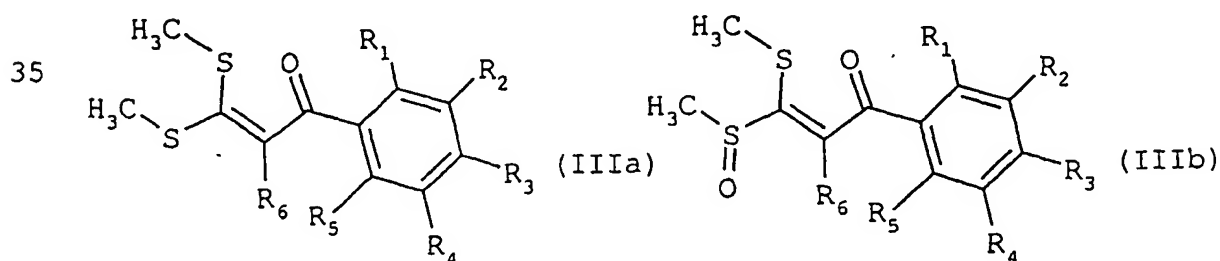
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun,
indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou
15 d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle,
trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy
ou phényle, deux de ces substituants en positions adjacentes
pouvant également représenter ensemble un groupe
méthylènedioxy, et
20 R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle.

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases
ou de sels d'addition à des acides.

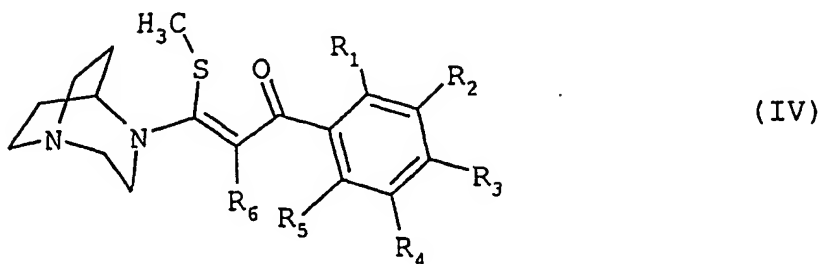
25 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de
formule générale (I) en faisant réagir le 1,4-diazabicyclo-
[3.2.2]nonane, de formule (II),



avec un composé de formule générale (IIIa) ou (IIIb)



dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus, puis en cyclisant le composé de formule générale (IV)



ainsi obtenu, avec de l'hydroxylamine.

La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrite
15 dans *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2311-2320.

Les composés de formule générale (IIIb) sont accessibles à partir des précurseurs bis-méthylthio (IIIa), dont la synthèse est décrite dans la littérature, par exemple dans
20 *Tetrahedron* 1976, **32**, 1779, ou par analogie avec cette synthèse.

L'étape de cyclisation avec l'hydroxylamine est décrite dans
25 *Synthesis*, 1989, 20.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

30 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1 donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ;
35 il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

Bromhydrate de 4-(5-phénylisoxazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo-[3.2.2]nonane 2:1.

5 1.1. 1-Phényl-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

Dans un ballon de 250 ml on introduit 16,5 g (172 mmoles) de tertibutylate de sodium en suspension dans 50 ml de toluène et 30 ml de *N,N*-diméthylformamide. On refroidit le milieu à 4°C pour ajouter lentement un mélange de 10 g (86 mmoles)

10 d'acétophénone et 5,1 ml (86 mmoles) de sulfure de carbone. On laisse la température remonter jusqu'à l'ambiante et agite pendant 15 h.

On refroidit à nouveau à 4°C et ajoute lentement 10,7 ml (172 mmoles) d'iodométhane et on agite le milieu réactionnel à

15 température ambiante pendant 1 h, puis au reflux pendant 2 h.

On verse le mélange sur de la glace et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On obtient 11,5 g de produit sous forme de

20 solide.

Point de fusion : 94-95°C.

1.2. 1-Phényl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

25 Dans un ballon de 100 ml on introduit 11 g (49 mmoles) de 1-(phényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one en solution dans 20 ml d'éthanol et 2,06 g (16 mmoles) de 1,4-diazabicyclo-[3.2.2]nonane, et on chauffe le mélange à 70°C pendant 3 h.

On le refroidit à 4°C, on filtre précipité formé et on

30 concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniac.

On obtient 2,3 g de produit sous forme d'huile.

35

1.3. Bromhydrate de 4-(5-phénylisoxazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1

Dans un ballon de 100 ml on introduit 1,3 g (4,3 mmoles) de 1-phényl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)-

- prop-2-èn-1-one dans 40 ml de toluène et 40 ml d'acide acétique. On ajoute ensuite une solution de 1,2 g (17,2 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,2 g (14,6 mmoles) d'acétate de sodium dans 5 ml d'eau et 10 ml
- 5 d'éthanol, et on chauffe le mélange au reflux pendant 24 h. On élimine les solvants sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniac.
- 10 On obtient 0,45 g de produit sous forme d'huile que l'on met en solution dans 10 ml d'acétone pour ajouter 0,7 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 5,7 N dans l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par filtration ; on obtient 0,5 g de produit.
- 15 Point de fusion : 253-255°C.

Exemple 2 (Composé N°4).

Bromhydrate de 4-[5-(3-méthylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

20

- 2.1. 1-(3-Méthylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one. Dans un ballon de 250 ml on introduit 7,2 g (74 mmoles) de tertibutylate de sodium en suspension dans 40 ml de toluène et 20 ml de *N,N*-diméthylformamide. On refroidit le milieu à
- 25 4°C pour ajouter lentement un mélange de 5 g (37 mmoles) de 3-méthylacétophénone et 2,2 ml (37 mmoles) de sulfure de carbone. On laisse la température remonter jusqu'à l'ambiante et on agite pendant 15 h.
- On refroidit à nouveau à 4°C, on ajoute lentement 4,6 ml (74
- 30 mmoles) d'iodométhane et on agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 1 h puis au reflux pendant 2 h. On verse le mélange sur de la glace et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et on les concentre sous
- 35 pression réduite.
- On obtient 8,9 g de produit sous forme de solide.
- Point de fusion : 81-82°C.

2.2. 1-(3-Méthylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)-
prop-2-én-1-one.

Dans un ballon de 250 ml on introduit 8,6 g (36 mmoles) de
1-(3-méthylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one en
5 solution dans 100 ml de chloroforme. On refroidit le mélange
à 4°C et on ajoute 8,9 g (36 mmoles) d'acide 3-chloroper-
benzoïque par fractions et on agite le mélange à température
ambiante pendant 15 h.

On concentre le solvant sous pression réduite et on purifie
10 le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en
éluant avec un mélange 70/30 jusqu'à 80/20 de cyclohexane et
d'acétate d'éthyle.

On obtient 3,8 g de produit sous forme de solide.

Point de fusion : 126-127°C.

15

2.3. 1-(3-Méthylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-
3-(méthylthio)prop-2-én-1-one

Dans un ballon de 100 ml on introduit 2,1 g (8,25 mmoles) de
1-(3-méthylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-
20 én-1-one en solution dans 50 ml d'éthanol et 0,35 g (2,8
mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et on chauffe le
mélange à 70°C pendant 1,5 h et on le refroidit à 4°C.

On sépare le précipité formé par filtration et on concentre
le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par
25 chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec
un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniacque.
On obtient 0,77 g de produit sous forme d'huile.

2.4. Bromhydrate de 4-[5-(3-méthylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-
30 diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

Dans un ballon de 100 ml on introduit 0,54 g (1,7 mmoles) de
1-(3-méthylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-
(méthylthio)prop-2-én-1-one dans 15 ml de toluène et 15 ml
d'acide acétique. On ajoute ensuite une solution de 0,47 g
35 (6,8 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,56 g (6,8
mmoles) d'acétate de sodium dans 5 ml d'eau et 10 ml
d'éthanol et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h.
On évapore les solvants sous pression réduite et on purifie
le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en

éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniacque.

On obtient 0,3 g de produit sous forme d'huile que l'on met en solution dans 5 ml d'acétone pour ajouter 0,37 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 5,7 N dans l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par filtration et on obtient 0,35 g de produit.

Point de fusion : 238-241°C.

10 Exemple 3 (Composé N°3).

Bromhydrate de 4-[5-(3-trifluorométhylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

15 3.1 1-(3-Trifluorométhylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one

On obtient ce composé à partir de 3-trifluorométhylacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.

Point de fusion : 88-89°C.

20 3.2 1-(3-Trifluorométhylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(3-trifluorométhylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.

25 Point de fusion : 124-125°C.

3.3 1-(3-Trifluorométhylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(3-trifluorométhylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.3.

On obtient le composé sous forme d'huile.

35 3.4. Bromhydrate de 4-[5-(3-trifluorométhylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

On obtient le composé à partir de 1-(3-trifluorométhylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.4.

Point de fusion : 233-234°C.

Exemple 4 (Composé N°5).

Bromhydrate de 4-[5-(3-méthoxyphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 1:1.

- 5 4.1 1-(3-Méthoxyphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 3-méthoxyacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.

Point de fusion : 59-60°C.

- 10 4.2 1-(3-Méthoxyphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)-prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(3-méthoxyphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.

- 15 Point de fusion : 119-121°C.

- 4.3 1-(3-Méthoxyphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(3-méthoxyphényl)-3-

- 20 (méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.3. On obtient le produit sous forme d'huile.

- 4.4 Bromhydrate de 4-[5-(3-méthoxyphényl)isoxazol-3-yl]-
25 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 1:1.

On obtient ce composé à partir de 1-(3-méthoxyphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.4.

Point de fusion : 240-242°C.

30

Exemple 5 (Composé N°6).

4-[5-(2-Bromophényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]-nonane.

- 35 5.1 1-(2-Bromophényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 2-bromoacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.

Point de fusion : 135-136°C.

5.2 1-(2-Bromophényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(2-bromophényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.

On obtient le produit sous forme de solide amorphe.

5.3 1-(2-Bromophényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(2-bromophényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.3. On obtient le produit sous forme d'huile.

5.4 4-[5-(2-Bromophényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

On obtient ce composé à partir de 1-(2-bromophényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.4, mais le produit est isolé à l'état de base libre.

Point de fusion : 107-108°C.

Exemple 6 (Composé N°7).

Bromhydrate de 4[5-(4-fluorophényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

6.1 1-(4-Fluorophényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one

On obtient ce composé à partir de 4-fluoroacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.

Point de fusion : 87-89°C.

6.2 1-(4-Fluorophényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-fluorophényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.

Point de fusion : 145-146°C.

6.3 1-(4-Fluorophényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-
3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-fluorophényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode
5 décrite dans l'étape 2.3. On obtient le produit sous forme d'huile.

6.4 Bromhydrate de 4-[5-(4-fluorophényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

10 On obtient ce composé à partir de 1-(4-fluorophényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.4.

Point de fusion : 236-238°C.

15 Exemple 7 (Composé N°10).

Bromhydrate de 4-[5-(4-méthylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

7.1 1-(4-Méthylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

20 On obtient ce composé à partir de 4-méthylacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.

Point de fusion : 103-104°C.

7.2 1-(4-Méthylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)-
25 prop-2-èn-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-méthylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.

Point de fusion : 170-172°C.

30

7.3 1-(4-Méthylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-
3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-méthylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode
35 décrite dans l'étape 2.3.

On obtient le produit sous forme d'huile.

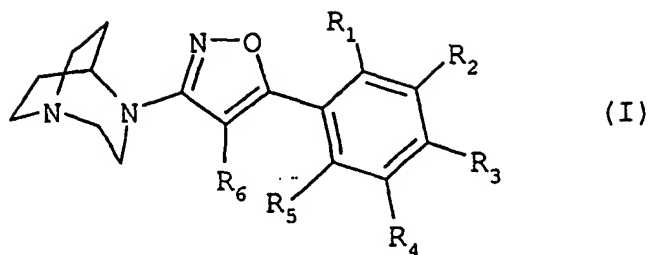
7.4 Bromhydrate de 4-[5-(4-méthylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-méthylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one
5 par la méthode décrite dans l'étape 2.4.

Point de fusion : 283-289°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Tableau



N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Sel	Pf °C
1	H	H	H	H	H	H	HBr 2:1	253-255
2	Cl	H	H	H	H	H	HBr 1:1	253-254
3	H	CF ₃	H	H	H	H	HBr 2:1	233-234
4	H	CH ₃	H	H	H	H	HBr 2:1	238-241
5	H	OCH ₃	H	H	H	H	HBr 1:1	240-242
6	Br	H	H	H	H	H	-	107-108
7	H	H	F	H	H	H	HBr 2:1	236-238
8	CH ₃	H	H	H	H	H	HBr 2:1	227-232
9	H	H	OCH ₃	H	H	H	HBr 2:1	224-230
10	H	H	CH ₃	H	H	H	HBr 2:1	283-289
11	H	OCF ₃	H	H	H	H	HBr 2:1	210-213
12	OCH ₃	H	H	H	H	H	HBr 2:1	201-202
13	H	H	C ₆ H ₅	H	H	H	HBr 2:1	291-294
14	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	HBr 2:1	174-175
15	H	OCH ₂ O	H	H	H	H	HBr 2:1	245-248

Légende

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, et "HBr" désigne un bromhydrate ; le rapport molaire acide:base est indiqué en regard.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances thérapeutiques.

Ainsi ils ont été étudiés quant à leur affinité vis à vis des
5 récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Marks et Collins dans *Mol. Pharmacol.* 1982, 22, 554 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, 30, 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève
10 rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4 °C. On récupère le
15 culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet
20 en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on
25 le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μ l de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μ l de [3 H] α -bungarotoxine à
30 1 nM dans un volume final de 250 μ l de tampon HEPES 20 mM. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 h avec de la polyéthylènimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue
35 sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 μ M ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage

d'inhibition de la liaison spécifique de [^3H] α -bungarotoxine, puis on calcule la CI_{50} , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

- 5 Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,02 et 0,5 μM .

Les composés de la présente invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques
10 contenant la sous unité $\alpha_4\beta_2$ selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric dans *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 253, 261 et par Hall et coll. dans *Brain Res.* 1993, 600, 127.
On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et on prélève rapidement la totalité du cerveau, on
15 l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min.
On élimine le culot et centrifuge le surnageant à 20000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau
20 bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en suspension dans 15 ml d'eau bidistillée et on le centrifuge encore une fois à 40000 g
25 avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait
incuber 150 μl de cette suspension membranaire à 4°C pendant
30 120 min en présence de 100 μl de [^3H]-cytisine à 1 nM dans un volume final de 500 μl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ préalablement traités avec de la polyéthylènimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de
35 tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 μM ; la liaison non spécifique représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé

étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [^3H]-cytisine, puis on calcule la CI_{50} , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

5

Les CI_{50} des composés de l'invention sont de l'ordre de 10 μM .

Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands sélectifs pour les sous-unités α_7 , par rapport aux sous-unités $\alpha_4\beta_2$, du récepteur nicotinique.

Les résultats des divers essais suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux. Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet

des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

5

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

10 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

15 Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades,
20 lotions et collyres.

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

25 Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxy_ 30 propylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehénate de glycérol, le stéaryl_ fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être
35 ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par

du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères
5 spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou
10 semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

15 Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

20 Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de mêmes qu'avec
25 des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

30 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement
35 compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports

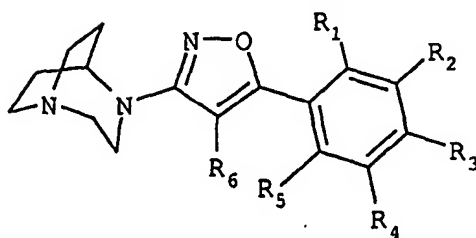
ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

- 5 Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de
- 10 microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.
- 15 Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5

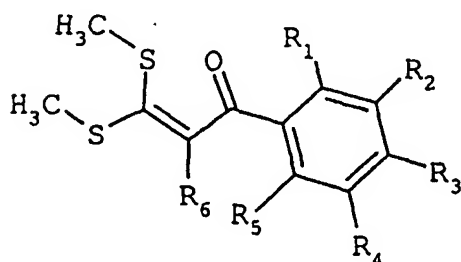


(I)

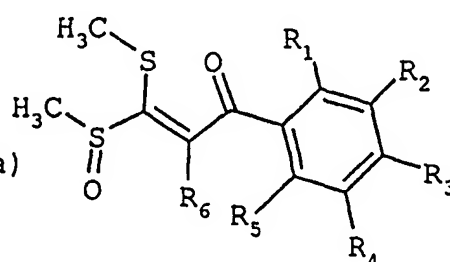
- 10 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy ou phényle, deux de ces substituants en positions adjacentes
- 15 pouvant également représenter ensemble un groupe méthylènedioxy, et
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

- 20 2. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1,4-diazabicyclo-[3.2.2]nonane avec un composé de formule générale (IIIa) ou (IIIb)

25



(IIIa)

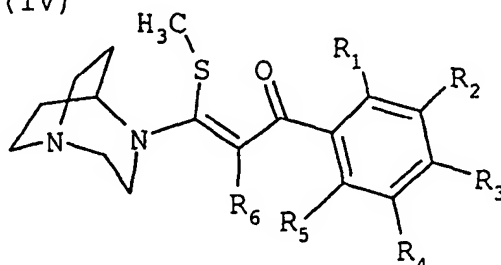


(IIIb)

30

dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1, puis on cyclise le composé de formule générale (IV)

35



(IV)

ainsi obtenu obtenu, avec de l'hydroxylamine.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

5

4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/08 A61K31/55 A61P25/00 //(C07D471/08,243:00,
221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) abstract; claim 1	1,3
A	EP 0 307 140 A (MERCK SHARP & DOHME) 15 March 1989 (1989-03-15) claims 1,9	1,3
P,A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO ; JEUNESSE JEAN (FR); NEDELEC ALAIN (FR); EVEN LU) 15 June 2000 (2000-06-15) page 16, line 4 - line 8; claim 1	1,3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2001

Date of mailing of the international search report

14/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01649

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5478939 A	26-12-1995	NONE	
EP 0307140 A	15-03-1989	AT 102203 T	15-03-1994
		AU 2206688 A	16-03-1989
		CA 1338473 A	23-07-1996
		DE 3888056 D	07-04-1994
		DE 3888056 T	28-07-1994
		DK 503388 A	27-04-1989
		ES 2061665 T	16-12-1994
		JP 1156979 A	20-06-1989
		NZ 226000 A	25-06-1991
		PT 88423 A, B	31-07-1989
		ZA 8806579 A	26-07-1989
WO 0034279 A	15-06-2000	FR 2786770 A	09-06-2000
		AU 1393000 A	26-06-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 01/01649

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D471/08 A61K31/55 A61P25/00 //(C07D471/08,243:00, 221:00)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) abrégé; revendication 1	1,3
A	EP 0 307 140 A (MERCK SHARP & DOHME) 15 mars 1989 (1989-03-15) revendications 1,9	1,3
P,A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO ; JEUNESSE JEAN (FR); NEDELEC ALAIN (FR); EVEN LU) 15 juin 2000 (2000-06-15) page 16, ligne 4 - ligne 8; revendication 1	1,3
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*&* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10 septembre 2001</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">14/09/2001</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Alfaro Faus, I</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01649

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5478939 A	26-12-1995	AUCUN	
EP 0307140 A	15-03-1989	AT 102203 T	15-03-1994
		AU 2206688 A	16-03-1989
		CA 1338473 A	23-07-1996
		DE 3888056 D	07-04-1994
		DE 3888056 T	28-07-1994
		DK 503388 A	27-04-1989
		ES 2061665 T	16-12-1994
		JP 1156979 A	20-06-1989
		NZ 226000 A	25-06-1991
		PT 88423 A, B	31-07-1989
		ZA 8806579 A	26-07-1989
WO 0034279 A	15-06-2000	FR 2786770 A	09-06-2000
		AU 1393000 A	26-06-2000